Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *R. Doerr*

Tuberkulöse Meningitis nach intracisternaler Injektion von Tuberkelbacillen; anatomische Fernwirkung des meningealen Infektes

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Basel

vorgelegt von

Bernhard Fust
aus Mosnang, Kt. St. Gallen

Würzburg 1937

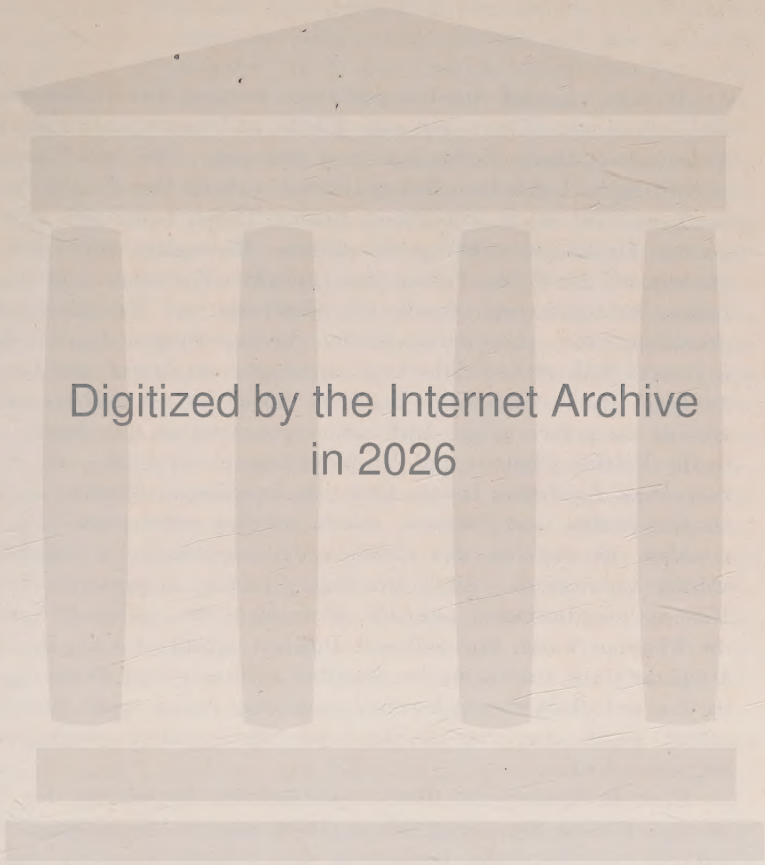
Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *R. Doerr*.

Tag der Promotion: 29. Oktober 1937.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus „Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten"
Bd. 120, 2. Heft 1937, Verlag Julius Springer, Berlin.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546701_0140

M. Kon [1] konnte durch Injektionen boviner Tuberkelbacillen in den Ischiadicus von Kaninchen eine lokale und zentripetal fortschreitende Tuberkulose dieses Nervenstammes erzeugen. Bei zwei Kaninchen erreichte der im Ischiadicus fortschreitende tuberkulöse Prozeß das Rückenmark und bei einem von diesen beiden Tieren hatte sich eine bis zum oberen Halsmark aufsteigende diffuse Meningitis entwickelt, welche anatomisch durch das Fehlen von typischen Knötchen und von Riesenzellen, bakteriologisch durch den Reichtum an Tuberkelbacillen ausgezeichnet war. Die entzündlichen Veränderungen beschränkten sich in diesem Falle nicht auf die Leptomeningen; im Sacral- und Lendenmark zweigten vom meningealen Infiltrat Ausläufer ab, welche entlang der Gefäße als perivasculäre Infiltrate septenartig in das Mark, und zwar in die Vorder-, Seiten- und Hinterstränge einstrahlten. *In diesen perivasculären Infiltraten konnte Kon trotz sorgfältigen Suchens nie Tuberkelbacillen finden, eine Tatsache, welche mit dem außerordentlichen Bacillenreichtum der äußeren, das Rückenmark umgürtenden Infiltratzone merkwürdig kontrastierte.* Auch am Sulcus medianus posterior und an der Fissura longitudinalis anterior bestanden die gleichen Verhältnisse; die Furchen waren von zelligem Infiltrat erfüllt, das im histologischen Präparat ohne Grenze in den äußeren Infiltratgürtel überging, das aber in den auf Bakterien gefärbten Schnitten durch seine Bacillenfreiheit scharf gegen den von Bacillen überschwemmten meningealen Ring abgesetzt war.

Eine Erklärung für diese eigentümliche Verteilung der Tuberkelbacillen konnte *Kon* nicht geben. Doch wird in der zitierten Mitteilung auf die grundsätzliche Bedeutung der Befunde insoferne aufmerksam gemacht, als sie als Warnung gelten können, aus der Lokalisation histologischer Veränderungen die Verteilung und die Ausbreitungswege pathogener, speziell infektiöser Agenzien ableiten zu wollen. Was in dem beschriebenen Falle entlang der Gefäße fortgeleitet wurde, waren zweifellos nicht die Erreger (die Tuberkelbacillen), sondern entweder abgeson-

* Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Basel.

derte Produkte derselben oder vielleicht nicht einmal diese, sondern die entzündliche Gewebsreaktion als solche unter Vermittlung abnormer, vom Entzündungsprozeß gelieferter Produkte.

Es war hauptsächlich *diese* Schlußfolgerung, welche den Impuls gab, die Beobachtungen von *M. Kon* weiter zu verfolgen, speziell auch im Hinblick auf die wichtigen Beziehungen, die sich hier zu einigen Problemen der Virusforschung ergeben.

Die Lehre, daß bestimmte neurotrope Virusarten nervöse Bahnen benützen, um von peripheren Eintrittspforten zum Gehirn oder Rückenmark zu gelangen, stützte sich bekanntlich zunächst auf den Nachweis der sogenannten „*Wegspuren*", d. h. von histopathologischen Veränderungen, welche in den die Peripherie mit den Zentren verbindenden Nerven auftreten und von denen man annahm, daß sie durch die pathogene Auswirkung des in den Nervenstämmen bewegten Agens zustande kommen (*Friedenwald* [2], *Marinesco* und *Draganesco* [3], *Goodpasture* und *Teague* [4], *B. Walthard* [5], *H. Pette* [6], *A. v. Szily* [7] u. a. m.). Zwischen den tatsächlichen Befunden der verschiedenen Autoren bestanden zwar mehrfache und erhebliche Widersprüche, die schließlich zu der Einschränkung führten, daß die Virusleitung nicht unbedingt anatomische Läsionen erzeugen muß; an der Voraussetzung aber, daß solche Läsionen, wenn sie vorhanden sind, nur durch die örtliche Einwirkung des Virus entstehen können, wurde allgemein festgehalten. Es gibt aber ältere und neuere Arbeiten, aus welchen hervorgeht, daß diese Annahme nicht ganz zuverlässig ist. Da es sich um Publikationen handelt, welche — wenigstens in der mikrobiologischen Literatur — kaum beachtet worden sind, mögen sie an dieser Stelle etwas ausführlicher referiert werden.

B. Spitzer [8] injizierte 0,5—0,75 ccm eines 5%igen *Jequirity*-Macerates unter möglichst gelindem Druck in die freigelegte Zahnpulpa (Eckzahn oder erster Molar) von 3 Hunden; die Trepanationsöffnungen der Zähne wurden nach der Injektion wieder verschlossen. In Intervallen von 8, 21 und 28 Tagen wurden die Hunde getötet und die Mandibularnerven sowie die *Gasser*schen Ganglien zwecks histologischer Untersuchung herauspräpariert. Es fanden sich starke entzündliche Infiltrate von monocytärem Charakter, und bei allen 3 Tieren war das Ganglion Gasseri in Mitleidenschaft gezogen (pericelluläre und perivasculäre Infiltrate, stellenweise Degenerationen und Neuronophagie der Ganglienzellen), am stärksten bei dem nach 21 Tagen getöteten Hund. Über das Ganglion Gasseri hinaus setzte sich dagegen die entzündliche Reaktion nicht oder nur spurweise fort. Da es unwahrscheinlich ist, daß die abrinhaltige Flüssigkeit in *jedem* der 3 Versuche durch den Injektionsdruck bis in das Ganglion Gasseri vorgetrieben wurde, und da keine Sicherheit darüber besteht, daß in den peripheren Nerven ein passiver zentripetaler Transport gelöster Stoffe erfolgen kann (vgl. hierzu *Doerr* [9], *I. D. Mulder* [10], *Doerr, Seidenberg* und *Magrassi* [11] u. a. m.), bleibt nur die Erklärung

übrig, daß nicht das Abrin bis zum Ganglion fortgeleitet wurde, sondern nur der entzündliche Prozeß, dem infolge der anatomischen Selbständigkeit bzw. der Abgegrenztheit der Nervenstränge ein bestimmter Weg vorgezeichnet war. *R. Rössle* hat ja die Auffassung vertreten und durch besondere Versuche gestützt, daß im Entzündungsgebiet Stoffe auftreten, welche ihrerseits die Entzündung anfachen bzw. in Gang erhalten.

In demselben Sinne sind wohl die Angaben von *J. M. Lasowsky* und *M. M. Kogan* [12] zu deuten, welche in die Unterschenkelmuskulatur spezifisch sensibilisierter Kaninchen das Antigen (Pferdeserum) einspritzten und konstatierten, daß sich schon nach einer Stunde in den größeren regionären Nerven (N. tibialis) erhebliche Veränderungen (Ödem und leukocytäre Infiltration des Perineuriums, fibrinoide Quellung kleiner Gefäße, später auch Wucherung von Bindegewebselementen und Bildung von Granulomen) nachweisen lassen, welche weit über das reagierende Gebiet im injizierten Muskel hinausreichen; die *Waller*sche Degeneration der Nervenfasern konnte bis in den Stamm des Ischiadicus hinein verfolgt werden. *Lasowsky* und *Kogan* nehmen allerdings an, daß die neurale Fortleitung der Entzündung auf einer zentripetalen Wanderung des antigenen Pferdeserums in den Lymphbahnen der großen Nervenstämme beruht, daß also gewissermaßen eine auf präformiertem Wege fortschreitende lokale Anaphylaxie vorliegt; doch ist diese Deutung hier noch weniger plausibel als bei den Versuchen von *Spitzer*, da die treibende Kraft (der Injektionsdruck) wegfällt und der entzündungserregende Stoff (das Pferdeserum) hochkolloide Beschaffenheit hat.

Noch enger ist der Konnex zwischen den Beobachtungen von *M. Kon* und der Ausdeutung der anatomischen Veränderungen, welche man im Gehirn und im Rückenmark bei Virusinfektionen des Zentralnervensystems findet. Da keine Veranlassung vorliegt, auf die umfassende Literatur an dieser Stelle genauer einzugehen, mag als Beispiel ein Hinweis auf die Untersuchungen von *O. Seifried* und *H. Spatz* [13] genügen.

Nach der Ansicht der genannten Autoren sollen die Bornasche Krankheit der Pferde, die Encephalitis epidemica, die Poliomyelitis und die Lyssa des Menschen eine besondere Gruppe der nichteitrigen Encephalitiden bilden. Unter den für diese Gruppe charakteristischen gemeinsamen Eigenschaften wird auch angeführt, daß sich hinsichtlich des Sitzes der anatomischen Veränderungen Analogien und Übereinstimmungen ergeben, welche den Schluß auf einen identischen Ausbreitungsmodus im Zentralnervensystem zulassen. Diese Veränderungen sind nämlich im Bereiche des Mittel- und Zwischenhirns und auch noch im Rautenhirn vorherrschend in zwei Zonen oder Schichten angeordnet, von denen sich die eine den inneren Oberflächen der Ventrikelräume, die andere bestimmten basalen Anteilen der äußeren Oberfläche eng anschmiegte, während zentral gelegene Abschnitte meist verschont

bleiben; die schematische Abbildung auf S. 358 der zitierten Publikation (Querschnitt durch das Gehirn eines an Borna-Encephalitis erkrankten Pferdes mit rot markierten Stellen der entzündlichen Reaktion) illustriert die von *Seifried* und *Spatz* geschilderten Verhältnisse in anschaulichster Weise. *Seifried* und *Spatz* schließen aus dieser Art der Verteilung der entzündlichen Veränderungen, *daß das Virus bei den aufgezählten vier Krankheiten wahrscheinlich vom Liquor aus, „d. h. von den äußeren und inneren Liquorräumen in breiter Front in die Hirnsubstanz eindringt"*.

Daß sich diese Aussage nicht aufrechterhalten läßt, soll hier nicht erörtert werden, da es eben nur darauf ankommt, eine bestimmte Auffassung paradigmatisch zu kennzeichnen. Dagegen sei hervorgehoben, daß die tatsächliche Verteilung der histologischen Läsionen der Hypothese von *Seifried* und *Spatz* nicht völlig entsprach, speziell im Rautenhirn. Entlang der *„inneren* Oberfläche" fand sich zwar auch in diesem Hirnabschnitt eine scharf akzentuierte entzündliche Reaktion; die basale Zone entlang der äußeren Oberfläche war aber ganz oder fast ganz intakt, wohingegen die relativ zentral gelegene Substantia reticularis stark betroffen war. Um diesen Widerspruch zu lösen, nahmen *Seifried* und *Spatz* an, daß neben dem Eindringen vom Liquor aus noch andere Faktoren in Betracht zu ziehen sind; vor allem die *„Pathoklise"*, d. h. eine verschiedene Empfindlichkeit der Teilbezirke eines größeren Gebietes gegen ein gleichmäßig ausgebreitetes pathogenes Agens. *Seifried* und *Spatz* wollten jedenfalls den Einfluß der Pathoklise oder — um einen von *Levaditi* gewählten Ausdruck zu gebrauchen — die Existenz „elektiver Zonen" nur in dem Ausmaße gelten lassen, als die Verteilung der histologischen Veränderungen nicht durch einen einheitlichen Ausbreitungsmodus erklärt werden konnte. *H. Pette,* welcher den Sitz anatomischer Läsionen gleichfalls von der Virusausbreitung und von der Pathoklise abhängig machte, wich insoferne von *Seifried* und *Spatz* ab, als er das Schwergewicht ganz auf die elektiven Affinitäten des Virus zu umschriebenen Regionen der nervösen Zentralorgane verlegt; nach *Pette* soll die Pathoklise derart dominieren, daß sie die Art der Virusausbreitung, ja auch die Eintrittspforte in das Zentralnervensystem völlig maskieren kann. Auch für *Pette* ist jedoch die anatomische Läsion *an eine lokale Haftung und Auswirkung des Virus gebunden,* und das muß, wie die Befunde von *M. Kon* lehren, nicht unbedingt der Fall sein.

Ganz besondere Vorsicht erheischt die Bewertung der *perivasculären Infiltrate,* die bei den Viruskrankheiten des Zentralnervensystems so häufig sind und oft genug den einzigen oder doch den das ganze Bild beherrschenden Befund repräsentieren. Aus der Lokalisation solcher Infiltrate die Existenz von *„Spezialneurotropien"* folgern zu wollen, d. h. die Neigung der Erreger, bestimmte Regionen der Zentren zu besiedeln, erscheint unzulässig; geben sie doch nicht einmal darüber Auskunft,

in welcher Beziehung die Noxe zu den Gefäßen bzw. zur Blutzirkulation steht.

Das Cicutoxin, das Gift des Wasserschierlings (Cicuta virosa), erzeugt, per os zugeführt, eine nichteitrige Encephalitis (*Adelheim, Amsler, Nicojalew* und *Rentz* [14]). Es entwickeln sich neben entzündlichen Veränderungen an den Meningen mächtige perivasculäre und subependymäre Infiltrate, die sich in Form von Herden wahllos über die weiße oder graue Hirnsubstanz verteilen; degenerative Prozesse in der Glia und an den Ganglienzellen vervollständigen das Bild, das die toxische Ätiologie nicht verrät und dessen Ähnlichkeit mit gewissen infektiösen Encephalitiden (Masernencephalitis, Encephalitis post vaccinationem) *Amsler* und seine Mitarbeiter ausdrücklich hervorheben. Das Cicutoxin kann natürlich nur auf dem Blutwege ins Gehirn gelangen, und es liegt daher nahe, die perivasculären Infiltrate auf die örtliche Wirkung des die Blut-Hirn-Schranke passierenden Giftes zu beziehen. Diese Erklärung läßt sich aber auf die Infiltrate bei der experimentellen tuberkulösen Meningitis des Kaninchens und auf die Infiltrate bei natürlichen und experimentellen Virusinfektionen überhaupt nicht anwenden.

Die Cicutoxinencephalitis ist übrigens, wie bereits angedeutet, auch eine ausgezeichnete Illustration zu der Warnung von *W. Spielmeyer* [15], aus den anatomischen Befunden ätiologische Schlüsse abzuleiten. Ohne Kenntnis des Sachverhaltes würde man auf Grund der histologischen Befunde zweifellos an eine infektiöse Encephalitis denken, und erst der Übertragungsversuch mit der Substanz des Zentralnervensystems brächte die Entscheidung. Es wird allerdings hervorgehoben, daß die Herde bei der Cicutoxinencephalitis ganz unregelmäßig in der weißen und grauen Substanz des Gehirnes der Versuchstiere verteilt sind und daß sie sich nicht, wie bei den meisten durch Virusarten hervorgerufenen Encephalitiden, symmetrisch an bestimmten Stellen lokalisieren. Abgesehen davon, daß dieses Verhalten auch bei den Viruskrankheiten durchaus nicht konstant ist, beweist es nicht den infektiösen Charakter des Prozesses; man braucht da nur an die Erweichungsherde zu denken, die sich bei der CO-Vergiftung in ganz symmetrischer Anordnung beidseits im Pallidum bilden, oder an die symmetrischen Herde im Hals- oder Lendenmark bei der Vergiftung des Kaninchens mit Dysenterietoxin. Nebenbei bemerkt, ist die symmetrische Lokalisation infektiöser Vorgänge auch nicht immer ein zuverlässiger Ausdruck für eine spezielle Organotropie des Erregers. Die doppelseitige und überdies oft isolierte Tuberkulose beider Nebennieren beim Morbus Addisoni wird man wohl nicht durch die „Epinephrotropie" der Tuberkelbacillen zu erklären versuchen.

Die vorstehenden Ausführungen sollen die Berührungspunkte feststellen, welche die Angaben von *M. Kon* über die experimentelle tuber-

kulöse Meningitis des Kaninchens mit der Erforschung der neurotropen Virusarten und in weiterer Folge auch mit der Histopathologie des peripheren und zentralen Nervensystems aufweisen. Als Modellphänomen bietet sie den Vorteil, daß der infektiöse Keim im Gewebsschnitt leicht dargestellt werden kann und daß daher die topographischen Beziehungen zwischen den Orten der Vermehrung des infektiösen Agens und dem Sitz der anatomisch faßbaren Reaktion der Wirtsgewebe klar zutage treten.

Experimenteller Teil.

Ursprünglich bestand die Absicht, die Technik von *M. Kon* (Injektionen von Tuberkelbacillen in den Nervus ischiadicus von Kaninchen) wieder zu verwenden und sie nur insoweit zu modifizieren, als die Injektionsstelle möglichst nahe an die Wirbelsäule verlegt werden sollte. *Kon* gelang es unter sehr zahlreichen Einzelversuchen nur ein einziges Mal, durch intraneurale Impfung des Ischiadicus eine ascendierende tuberkulöse Entzündung der weichen Häute des Rückenmarkes zu induzieren; die Verlegung der Injektionsstelle in die Nähe der Wirbelsäule sollte die Aussicht auf positive Ergebnisse durch Verkürzung des zurückzulegenden Weges verbessern. Wir sind jedoch davon abgekommen und haben als den zwar weniger schonenden, aber sicher zum Ziele führenden Infektionsmodus *die Injektion von Reinkulturen in die große Liquorzisterne* gewählt; eine Methode, die auch andere Autoren (*Cohn*[16], *Fischer*[17], *A. Jousset* und *Mme Jousset*[18]) zur Erzeugung einer Meningitis tuberculosa des Kaninchens benützt hatten.

Wir führten zwei Versuchsreihen aus, die sich durch die *Herstellungsweise der Tuberkelbacillenstammsuspension* voneinander unterschieden.

Das Impfmaterial bestand in beiden Fällen aus lebenden, bovinen Tuberkelbacillen des Stammes B 23, den wir aus dem Institut Pasteur, Paris, bezogen und auf dem *Hohn*schen Eiernährboden gezüchtet hatten. Unter sterilen Kautelen wurde ein Quantum der feuchten Bakterienvegetation abgehoben, auf der analytischen Waage gewogen und in ein Pulverglas mit Glasperlen gebracht. Dann schüttelten wir zunächst trocken und von Hand, bis die Innenfläche des Pulverglases und die Oberfläche der Glasperlen von einem zarten fettigen Hauche überzogen waren. Zugleich überzeugten wir uns, daß sich in dem Gefäße größere Bakterienhäufchen nicht mehr vorfanden. Nach diesen Vorbereitungen schritten wir zur Herstellung der Stammsuspension, für die wir im ersten Versuch *sterile Rindergalle*, im zweiten Versuch *sterile physiologische Kochsalzlösung* als Suspensionsmittel benützten. Wir brachten soviel sterile Rindergalle bzw. physiologische Kochsalzlösung in das Pulverglas, daß 0,5 ccm der Stammaufschwemmung rechnungsgemäß 1 mg Tuberkelbacillen enthielten. Durch zweistündiges Schütteln in der Schüttelmaschine wurden mit beiden Versuchsanordnungen

makroskopisch homogen getrübte Flüssigkeiten erzielt. Wir prüften aber die Stammsuspension auch mikroskopisch, indem wir Ausstrichpräparate anfertigten und nach *Ziehl-Neelsen* färbten. Dabei zeigte es sich, daß die Verteilung der Tuberkelbacillen in der mit *Galle* hergestellten Suspension außerordentlich regelmäßig war. Die Bacillen lagen größtenteils als Einzelexemplare im Präparat, nur bisweilen waren 2 oder 3 Stäbchen miteinander verklebt. Gestützt auf die gute Verteilung in der Stammsuspension erwarteten wir nach intracisternaler Einverleibung der entsprechenden Verdünnungen eine gleichmäßige Ausbreitung der infektiösen Keime im Liquor cerebrospinalis und damit auch eine möglichst diffuse Besiedelung der Meningen. In der mit physiologischer *NaCl-Lösung* angefertigten Aufschwemmung aber waren die Tuberkelbacillen überwiegend in Konglomeraten von 3, 4 und mehr Stäbchen, und nur verhältnismäßig selten in Einzelexemplaren vorhanden. Ausgehend von diesen Stammsuspensionen stellten wir mit *physiologischer NaCl-Lösung* in Zehnerpotenzen steigende Verdünnungen her. Das Alter der verwendeten Tuberkelbacillenkulturen betrug im ersten Versuch 28, im zweiten 25 Tage.

Injektionstechnik. Kaninchen wurden durch intravenöse Injektion von 0,5 ccm Numal-Roche (allyl-isopropyl-barbitursaures Diäthylamin) pro Kilogramm Körpergewicht narkotisiert. Eine Hilfsperson fixierte die Tiere in der für den *Plaut*schen Suboccipitalstich optimalen Beugehaltung des Kopfes. Wir orientierten uns nach der Protuberantia occipitalis externa, stachen etwas unterhalb derselben ein, fühlten die Membrana atlanto-occipitalis als federnden Widerstand, perforierten sie und vergewisserten uns durch Aspirieren, daß sich die Nadelspitze in der großen Liquorzisterne befand. Falls Blut oder blutig verfärbter Liquor angesogen wurde, schalteten wir das Tier aus dem Versuch aus. War die Injektion gelungen, überzeugten wir uns durch eine zweite Kontrollaspiration, daß wir durch unseren Eingriff keine Gefäßläsion gesetzt hatten.

In der ersten Versuchsreihe injizierten wir in 0,5 ccm Volumen je 1.10^{-3} und 1.10^{-4}; in der zweiten je 1.10^{-1}, 1.10^{-2} und 1.10^{-3} mg lebende bovine Tuberkelbacillen intracisternal. Jede Position wurde mit 2 Kaninchen besetzt.

Die Infektiosität der intracisternal einverleibten Dosen wurde durch *subcutane* Parallelimpfungen von Meerschweinchen und Kaninchen untersucht. Von den Meerschweinchenkontrollen gingen einige vorzeitig an Durchfällen ein; eines aber, das mit 1.10^{-3} mg Tuberkelbacillen infiziert worden war, starb nach 55 Tagen. Die Sektion ergab charakteristische tuberkulöse Veränderungen und mikroskopisch konnten in der gut erbsengroßen, verkästen linken Lumballymphdrüse und in der von miliaren, graugelben Knötchen durchsetzten Milz Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Die Kontrollkaninchen wurden nach 99 bzw. nach 101 Tagen durch Luftinjektionen in die Ohrvene getötet. Die Obduktion

ergab bei Impfdosen von 1.10^{-1} und 1.10^{-2} mg lediglich tuberkelbacillenhaltige Abscesse an der Injektionsstelle. Eine Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses hatte nicht stattgefunden. Bei noch kleineren Bacillenmengen haftete die Infektion überhaupt nicht.

Da der Stamm B 23 dem bovinen Typus angehörte, ist seine — auch im Vergleich zum Verhalten der Kontrollmeerschweinchen — geringe Infektiosität für das Kaninchen auffallend. Doch ist diese Beobachtung nicht vereinzelt; unter anderem hat auch *M. Kon* bei seinen Versuchen mit dem gleichfalls bovinen Stamm „Vallée" analoge Verhältnisse konstatiert. Es ist möglich, daß insbesondere die mangelhaft entwickelte Generalisationstendenz von B 23 im Kaninchenorganismus die Ergebnisse der cisternalen Impfungen in einem bestimmten Punkte beeinflußt hat; wir kommen auf diese Überlegung noch später zu sprechen.

Bei den intracisternal infizierten Tieren warteten wir den *Spontantod* ab.

Ergebnisse.

Aus den Tabellen 1 und 2 geht hervor, daß die Resultate der beiden Versuchsreihen weitgehend übereinstimmen. Nach einer Inkubation von 20—46 Tagen entwickelten sich die *klinischen Symptome:* Ataxie und leichte Paresen der Hinterbeine mit erheblicher Herabsetzung der rohen Kraft. Allmählich verschlimmerte sich das Krankheitsbild derart, daß unter progressivem Muskelschwund eine mehr oder minder voll-

Tabelle 1. Erste Versuchsreihe.

Kaninchen	Gewicht in Gramm	Dosis in mg	Tag	Klinische Symptome	Exitus nach Tagen	Obduktionsbefund
T F 3	2250	1.10^{-3}	20.	Ataxie	31	Meningitis basilaris
			22.	Leichte Paresen aller 4 Extremitäten		Blasenlähmung
			28.	Lähmung der hinteren; Parese d. vord. Extr., Seitenlage, Incontinentia alvi et vesicae		Cystitis
T F 4	1520	1.10^{-3}	31.	Leichte Paresen der hinteren Extremitäten	47	Meningitis basilaris
			39.	Linke hintere Extremität vollkommen gelähmt, rechte stark paretisch		Hirnödem
			46.	Paresen der vorderen Extremitäten. Opisthotonische Anfälle, Incontinentia alvi et vesicae		Blasen- und Dickdarmlähmung
T F 5	1570	1.10^{-4}	40.	Schleppt das linke Hinterbein nach	64	Meningitis basilaris
			54.	Parese beider Hinterbeine		Hyperämie des Gehirns und Rückenmarkes
			58.	Lähmung der hinteren, Parese der vorderen Extremitäten		Blasenlähmung
			61.	Seitenlage, Incontinentia alvi et vesicae		Cystitis
T F 6	2450	1.10^{-4}	30.	Paresen der hinteren Extremitäten	38	Meningitis basilaris
			33.	Paresen aller 4 Extremitäten		Blasen- und Dickdarmlähmung
			38.	Dyspnoe, Speichelfluß, opisthotonische Anfälle		

Tabelle 2. Zweite Versuchsreihe.

Kaninchen	Gewicht in Gramm	Dosis in mg	Tag	Klinische Symptome	Exitus nach Tagen	Obduktionsbefund
T F 7	2170	1.10^{-1}	21.	Ataxie, Paresen der hinteren Extrem.	32	Meningitis cerebrospinalis, Blasenlähmung, Cystitis
			23.	Lähmung der hinteren, Paresen der vorderen Extremitäten, Incontinentia alvi et vesicae		
			24.	Seitenlage		
*T F 8	1950	1.10^{-1}	20.	Paresen der Hinterbeine	26	Meningitis basilaris Blasenlähmung
			23.	Lähmung der hinteren, Paresen der vorderen Extremitäten, Dyspnoe, Incontinentia alvi et vesicae, opisthotonische Anfälle		
			25.	Seitenlage		
*T F 9	1870	1.10^{-2}	23.	Schleppt die Hinterbeine nach	39	Meningitis cerebrospinalis, Blasenlähmung, Cystitis haemorrhagica. Reichl. miliare Knötchen auf der Dura
			35.	Lähmung der hinteren, Paresen der vorderen Extremitäten, Seitenlage		
T F 10	1770	1.10^{-2}	21.	Leichte Paresen der hinteren Extrem.	35	Meningitis basilaris Hyperämie von Gehirn u. Rückenmark, Blasenlähmung
			32.	Lähmung der hinteren, Paresen der vorderen Extremitäten, Seitenlage, Incontinentia alvi et vesicae		
T F 11	1540	1.10^{-3}	24.	Ataxie, leichte Paresen aller 4 Extrem.	45	Meningitis basilaris Hyperämie von Hirn und Rückenmark, Blasenlähmung, Cystitis
			39.	Lähmung der Hinterbeine, schwere Paresen der Vorderbeine, Incontinentia alvi et vesicae		
			45.	Opisthotonische Haltung		
T F 12	1750	1.10^{-3}	46.	Leichte Paresen der hinteren Extrem.	53	Meningitis basilaris Hyperämie des Gehirns u. der distalen Teile des Rückenmarkes, Blasenlähmung.
			48.	Schwere Paresen der hinteren, leichte der vorderen Extremitäten		
			49.	Seitenlage		
			50.	Opisthotonische Haltung, Inkontinenz		

Von den mit * bezeichneten Tieren wurden Hirn und Rückenmark histologisch untersucht.

kommene schlaffe Lähmung der hinteren Extremitäten auftrat, die regelmäßig mit Incontinentia alvi et vesicae kombiniert war. Dazu kamen Paresen der Vorderbeine. Einzelne Tiere boten Zeichen eines encephalitischen Prozesses: minutenlang anhaltende opisthotonische Krämpfe, Dyspnoe, Speichelfluß. Die Endphase des Krankheitsgeschehens war gekennzeichnet durch Seitenlage, Unfähigkeit zur Nahrungsaufnahme, Abnahme der Reaktionsfähigkeit auf akustische und taktile Reize bis zur völligen Apathie. Die Tiere verfielen einem allgemeinen Marasmus und gingen unter schweren dyspnoischen Erscheinungen zugrunde.

In Anbetracht der Impfstelle wie auch namentlich des anatomischen Befundes (s. weiter unten) muß es befremden, daß die Krankheit stets mit spinalen Symptomen begann, welche auf eine primäre Lokalisation

im *Lendenmark* hinwiesen. In welchem Ausmaße daran der Infektionsmodus beteiligt war, ließ sich insofern nicht sicher entscheiden, als es uns trotz zahlreicher Experimente nicht gelang, eine tuberkulöse Meningitis auf einem anderen Wege zu erzeugen, z. B. durch die Injektion homogener Bacillenemulsionen in eine Vene oder in den peripheren Stumpf der Carotis. Berücksichtigt man jedoch, daß die makroskopischen Veränderungen an der Hirnbasis am stärksten ausgeprägt waren und im Bereiche des Rückenmarkstranges caudalwärts an Intensität abnahmen, so wird es unwahrscheinlich, daß die durch die intracisternale Injektion in den Liquor gebrachten Tuberkelbacillen zuerst an den lumbalen Partien der weichen Rückenmarkshäute zur Haftung kamen und erst später in den anderen Regionen des Zentralnervensystems. Es ist vielmehr anzunehmen, daß das Lendenmark des Kaninchens empfindlicher ist als andere Teile des Gehirnes und des Rückenmarkes bzw. daß sich funktionelle Störungen hier rascher und leichter einstellen; die Paraparesen und die symmetrischen Lähmungen der Hinterbeine nach der Vergiftung mit Dysenterietoxin, nach intravenösen Injektionen von Staphylokokken oder von gewissen Stämmen des Herpesvirus sprechen jedenfalls in diesem Sinne (vgl. hierzu *Doerr* und *Seidenberg* [19], l. c. S. 497).

In den wenigen Fällen, in welchen sich ein encephalitisches Syndrom entwickelte, zeigte dasselbe eine unverkennbare Ähnlichkeit mit encephalitischen Erscheinungen anderer Ätiologie, die man beim Kaninchen beschrieben hat. Speziell die opisthotonischen Krampfanfälle und die starke Sialorrhoe wurden schon wiederholt beobachtet, so z. B. bei der Herpesencephalitis, nach intracerebralen Injektionen von Diphtherietoxin *(Doerr* und *Kon* [20]*)* usw., sind also in ätiologischer Hinsicht nicht charakteristisch und können daher auch nicht als klinischer Ausdruck spezifischer Lokalisationen bestimmter Noxen gedeutet werden. Dieser Schluß bietet namentlich mit Rücksicht auf die Virusencephalitiden des Kaninchens besonderes Interesse, weil er die Bemühungen, einen Konnex zwischen anatomischem Befund im Gehirn und „cerebralen" Störungen zu konstruieren, als wenig aussichtsvoll erscheinen läßt.

Tabelle 3.

Impfdosis in mg	Zahl der Tiere	Mittlere Lebensdauer in Tagen	Intervall in Tagen
1.10^{-1}	2	29	
			8
1.10^{-2}	2	37	
			7
1.10^{-3}	4	44	
			7
1.10^{-4}	2	51	

In der Tabelle 3 ist die *durchschnittliche Lebensdauer* der intracisternal infizierten Kaninchen als *Funktion der Impfdosis* angegeben.

Diese Zusammenstellung zeigt mit aller Deutlichkeit, daß die durchschnittliche Lebensdauer der Tiere von der intracisternal einverleibten Bacillenmenge abhängig ist; dabei ergibt sich eine geradezu verblüffende

Gesetzmäßigkeit. Mit der Abnahme der Impfdosis um je eine Zehnerpotenz nimmt die mittlere Lebensdauer jeweilen um 7 bzw. um 8 Tage zu. Selbstverständlich muß man sich bei der Bewertung dieser „Gesetzmäßigkeit" vor Augen halten, daß mit den einzelnen Dosen nur wenige Tiere geimpft wurden und daß daher der Zufall eine Rolle gespielt haben kann. Ferner haben wir die Reihen nur bis zur Dosis 1.10^{-4} mg fortgesetzt und schließlich auch nur einen einzigen Stamm benützt, so daß wesentliche Voraussetzungen für weitergehende Folgerungen vorläufig fehlen. Indes darf doch unter dem Vorbehalt einer späteren Nachprüfung und Ergänzung festgestellt werden, daß die Reduktion der Impfdosis hier ebenso eine Verlängerung der Lebensdauer, also eine Abnahme der klinischen Malignität bewirkte, wie das bei Subcutaninfektionen des Meerschweinchens nach *B. Lange* [21], *Doerr* und *Gold* [22], *Landa* [23] u. a. der Fall ist; und diese Übereinstimmung, die noch weiter untersucht werden soll, erscheint aus dem Grunde bemerkenswert, weil es sich um zwei Infekte von ganz verschiedener Lokalisation handelt, und weil man bei der Empfindlichkeit des direkt infizierten Zentralnervensystems nicht erwarten würde, daß die Verminderung der injizierten Bacillenmenge den Exitus wesentlich hinausschieben kann. Zweifellos sind hier Ansätze zu Problemen gegeben, die auch für die menschliche Pathologie Bedeutung besitzen.

Die Sektion zeitigte außerordentlich charakteristische Befunde. Die makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen saßen vorzugsweise an der Hirnbasis, im Bereiche des Chiasma nervorum opticorum, der Pons und der Medulla oblongata, bisweilen auch in der Tiefe der Fissura cerebri lateralis Sylvii und waren gekennzeichnet durch Hyperämie, Trübung und Verdickung der Pia durch ein sulziges, gelblich-graues Exsudat und das Vorhandensein von mehr oder weniger zahlreichen submiliaren und häufig noch kleineren grauweißen Knötchen, die gewöhnlich im Verlauf von Gefäßen und meist in den Exsudaten lagen. An der Konvexität war der Prozeß schwächer ausgebildet: Hyperämie und leichte diffuse Trübung der Leptomeningen waren die Regel, nur in bestimmten Fällen konnten vereinzelte, winzige grauweiße Knötchen nachgewiesen werden. Die Häute des Rückenmarkes zeigten außer einer caudalwärts abnehmenden, schleierartigen Trübung und einer deutlich hervortretenden Gefäßzeichnung im großen ganzen nichts Bemerkenswertes; nur zweimal waren sie von wahllos eingestreuten, eben noch erkennbaren Tuberkeln durchsetzt. Auf dem Schnitt erschienen Hirn- und Rückenmarksmasse feucht und gequollen (Ödem); die Grenzen zwischen weißer und grauer Substanz waren etwas verwaschen, hie und da wurden Blutpunkte sichtbar. Manchmal wurde eine geringe Erweiterung der Hirnventrikel konstatiert. In einem einzigen Falle kam es zur Entwicklung zahlreicher, kleinster grauweißer Knötchen auf der *Dura* der drei Schädelgruben.

Die übrigen Organe blieben stets frei von tuberkulösen Veränderungen. Da der Stamm B 23 beim Kaninchen, wenn er in gleichen Dosen *subcutan* verimpft wurde, nur einen tuberkulösen Absceß an der Injektionsstelle erzeugte und sich weder auf lymphogenem noch auf hämatogenem Wege auszubreiten vermochte, könnte man die isolierte Infektion der Meningen auf den gleichen Umstand, d. h. auf die besonderen Eigenschaften des Stammes beziehen; die sich dann allerdings ganz unabhängig von der Lokalisation des Primäraffektes manifestieren müßten. Doch ist eine zuverlässige Aussage natürlich nicht möglich, solange nicht die Wirkung intracisternal verimpfter boviner Bacillen von höherer Infektiosität untersucht worden ist; man muß ja damit rechnen, daß das Isoliertbleiben des meningealen Infektes durch die besonderen anatomischen Verhältnisse der Örtlichkeit bedingt sein könnte.

Aus jeder mit der gleichen Dosis infizierten Gruppe griffen wir einen Fall heraus und unterwarfen Gehirn und Rückenmark einer genauen *histopathologischen Untersuchung.* Die Intensität und die Ausbreitung der tuberkulösen Veränderungen hing von dem einverleibten Tuberkelbacillenquantum und von der Krankheitsdauer in dem Sinne ab, daß die histologischen Veränderungen bei hohen Dosen und relativ kurzer Lebensdauer ausgesprochen schweren und mehr diffusen Charakter zeigten und sich vom Frontalhirn bis zur Cauda equina erstreckten; wohingegen sie sich bei kleinen Dosen und längerer Lebensdauer auf die Strecke zwischen Parietalhirn und Lumbalmark beschränkten und eher zur Bildung lokalisierter Herde neigten. Für unsere Fragestellung sind in erster Linie die Befunde am *Rückenmark* von Bedeutung.

Die weichen Häute des Rückenmarkes hatten sich größtenteils in ein Granulationsgewebe umgewandelt, das in Form von Streifen und konfluierenden rundlichen Herden, weniger in abgegrenzten Knötchen angeordnet und aus epitheloidzelligen Elementen, Lymphocyten, Plasmazellen und vereinzelten Eosinophilen aufgebaut war. Größere Herde drangen von außen her in die weiße Substanz des Rückenmarkes vor und neigten zu Kernzerfall und zentraler Nekrose. Dagegen vermißten wir den geweblichen Aufbau des klassischen Tuberkels und Riesenzellen vom *Langhans*schen Typ. Die meningealen Veränderungen hatten vielmehr diffusen Charakter und enthielten reichlich Tuberkelbacillen; dabei entsprachen die größeren Bezirke mit zentraler Nekrose den lokalen Auswirkungen von Bacillenanhäufungen. Die Meningen bieten offenbar sehr günstige Bedingungen für die Proliferation der *Koch*schen Bacillen, ja, wir können uns des Eindruckes nicht erwehren, daß sie in besonderem Maße für die tuberkulöse Infektion empfänglich sind, wenn wir die geringen Effekte der subcutanen Parallelimpfungen zum Vergleich heranziehen.

Die pathologischen Prozesse beschränkten sich aber nicht auf die Pia; vielmehr zweigten vom meningealen Infiltrat Ausläufer ab, welche

entlang der meist prall gefüllten Gefäße als perivasculäre Infiltrate, bestehend aus Lymphocyten, Plasmazellen und endothelialen Phagocyten, septenartig in das Rückenmark, und zwar in die Vorder-, Seiten- und Hinterstränge einstrahlten (Abb. 1). Außerdem bemerkten wir an manchen Stellen Erweiterung der Gliamaschen (Ödem), Vermehrung

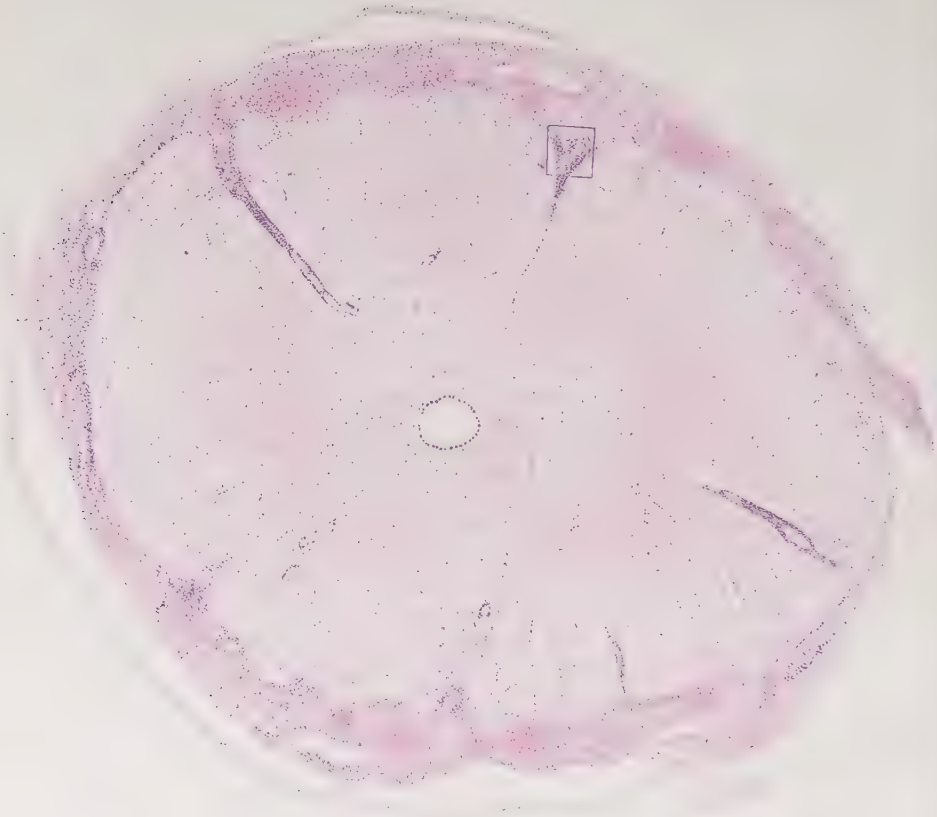


Abb. 1. Schnitt durch das Thorakalmark von Kaninchen TF 8. 25fache Vergrößerung. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Ausgehend vom meningealen Infiltrationsring mit multiplen nekrotischen Herden treten z. T. mächtige perivasculäre Infiltrate in die weiße Substanz des Rückenmarkes ein.

der Gliazellen und degenerative Veränderungen an einzelnen Ganglienzellen (staubförmiger Zerfall der *Nissl*schen Schollen).

In Übereinstimmung mit den Angaben von *Kon konnten wir in den perivasculären Infiltraten trotz sorgfältigster Durchmusterung niemals Tuberkelbacillen nachweisen* (Abb. 2). Auch am Sulcus medianus posterior und an der Fissura longitudinalis anterior bestanden die gleichen Verhältnisse; die Furchen waren von einem zelligen Infiltrat erfüllt, das

im histologischen Schnitt in den meningealen Ring überging, das aber in den nach *Ziehl-Neelsen* gefärbten Präparaten durch seine absolute Bacillenfreiheit scharf gegen die von Bacillen überschwemmte piale Infiltrationszone abstach (Abb. 3).

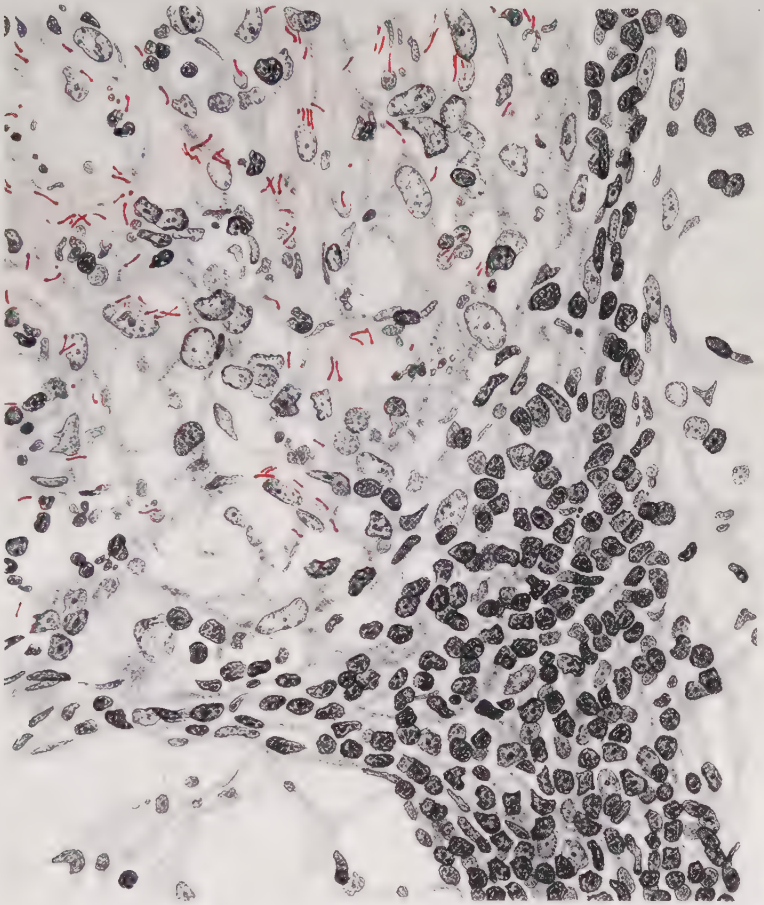


Abb. 2. Schnitt durch das Thorakalmark von Kaninchen TF 8. 850fache Vergrößerung. Färbung nach *Ziehl-Neelsen*. Dargestellt ist die Übergangszone zwischen den pialen Veränderungen und einem perivasculären Infiltrat. Das meningeale Granulationsgewebe ist durch den Reichtum an *Koch*schen Bacillen, das perivasculäre Infiltrat durch die absolute Tuberkelbacillenfreiheit gekennzeichnet.

Mit *Kon* erblicken wir die prinzipielle Bedeutung dieser Tatsachen darin, *daß sie als Warnung gelten können, aus der Lokalisation histologischer Veränderungen die Verteilung und die Ausbreitung pathogener, speziell infektiöser Agenzien ableiten zu wollen.* Das, was in den perivasculären Infiltraten fortgeleitet wird, sind sicher nicht die Erreger (die Tuberkel-

bacillen), sondern entweder Produkte, die von ihnen abgesondert werden, oder nicht einmal diese, sondern Stoffe, die vom Entzündungsherd geliefert werden, in die präformierten Lymphräume der Pialtrichter diffundieren und dort die beschriebene lymphocytäre und plasmacytäre Reaktion anfachen und in Gang erhalten. Auf jeden Fall stehen wir vor der Tatsache *einer anatomischen Fernwirkung des meningealen*

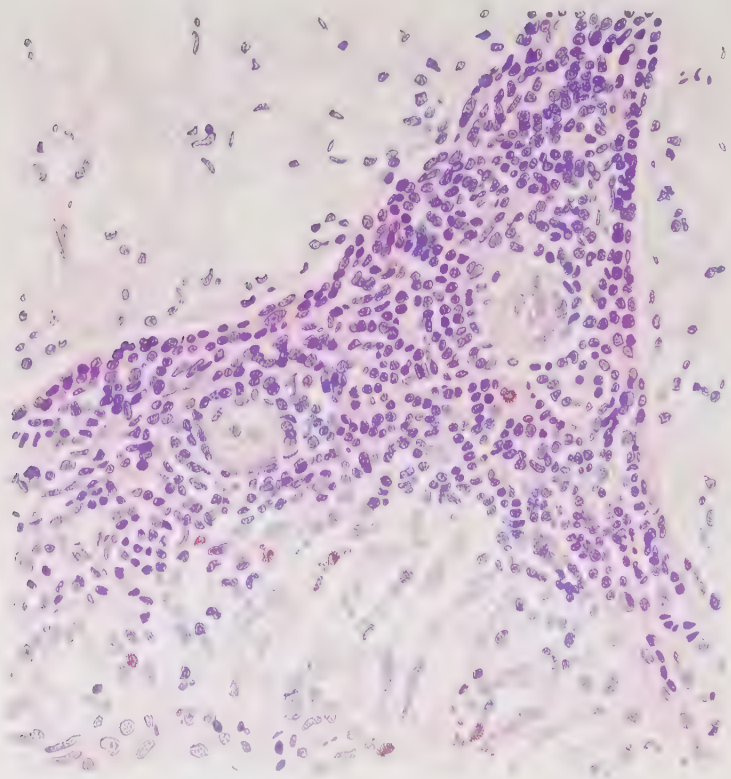


Abb. 3. Schnitt durch das Thorakalmark von Kaninchen TF 8. 400fache Vergrößerung. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerte Wiedergabe des in Abb. 1 markierten Bezirkes im Bereiche der Fissura longitudinalis anterior. Die Furche ist von Lymphocyten und Plasmazellen erfüllt. In der Mitte zwei kleine intakte Gefäße.

Infektes, und zwar einer Fernwirkung, die mit den tuberkulösen Herden in der Pia in räumlichem Zusammenhang steht. Aus den Abbildungen ist ohne weiteres ersichtlich, wie sich der pathologische Prozeß von den Leptomeningen her in das Innere des Rückenmarksquerschnittes entlang des Sulcus, der Fissur und der einstrahlenden Gefäße fortsetzt und daß an vielen Stellen — entsprechend der Trichterform der perivasculären Piaeinstülpungen und der Konfiguration der Fissura longitudinalis

anterior — breite Verbindungsbrücken bestehen. Um so eigentümlicher sind die scharfen Abgrenzungen der bacillenreichen gegen die bacillenfreien Gebiete, wie sie in der Abb. 2 deutlich erkennbar sind. Nun verschwinden an diesen Demarkationslinien nicht bloß die Tuberkelbacillen, *sondern es ändert sich daselbst plötzlich die Struktur der Gewebsreaktion*: das Infiltrat wird mit einem Male sehr zellreich und Lymphocyten mit chromatinreichen Kernen beherrschen das Bild, während die großen, blassen Kerne der epitheloiden Elemente des meningealen Infiltrates ganz zurücktreten.

Sucht man nach einer Analogie, so wird man wohl an die *„perifokalen Entzündungen"* denken, welche tuberkulöse Herde in Form von leukocytären oder lymphocytären Infiltraten umgeben. *P. Hübschmann* [24], einer der besten Kenner der pathologischen Anatomie der Tuberkulose, rechnet schon die den klassischen Tuberkel umgebenden Lymphocytenwälle zu den perifokalen Entzündungen; er hebt hervor, daß Tuberkelbacillen in allen diesen entzündlichen Veränderungen nicht oder nur in sehr geringer Menge gefunden werden (l. c. S. 98) und daß daher ihre Entstehung nicht als eine direkte örtliche Auswirkung der Bacillen aufgefaßt werden kann. In der Diskussion über die Pathogenese der perifokalen Prozesse vertritt *Hübschmann* den Standpunkt, daß zwar endotoxinartige Absonderungen der Tuberkelbacillen, welche aus dem eigentlichen Herd in die Umgebung diffundieren, als pathogene Agenzien in Betracht kommen könnten, daß aber bei diesen nichtspezifischen Prozessen abnorme Gewebsprodukte, die im Herde entstehen, die Hauptrolle spielen, daß also dem aspezifischen histologischen Charakter auch eine unspezifische Ätiologie entspreche.

Es liegt nahe, die lymphocytären und bacillenfreien Infiltrate, welche das Rückenmark der intracisternal infizierten Kaninchen in so starker Ausprägung zeigte, einfach als *Äquivalente der perifokalen Entzündung* aufzufassen. Das Continuum, welches der Prozeß in den weichen Hirnhäuten mit den intramedullaren Infiltraten ja tatsächlich bildet, würde einem tuberkulösen Herd mit seinem Lymphocytenwall gleichzuhalten sein, mit dem Unterschied, daß das topographische Verhältnis von Herd und unspezifischer Entzündung ein anderes wird, indem diese nicht mehr „perifokal", sondern strahlenförmig bzw. radiär angeordnet erscheint. Die geringe Dicke der Hirnhäute, welche der intrameningealen Entfaltung des tuberkulösen Infektes natürliche Schranken setzt, sowie der Umstand, daß der Ausbreitung der aus den tuberkulösen Herden herausdiffundierenden gewebsreizenden Substanzen nur ein Weg offen steht (nämlich die durch die Abzweigungen der Pia vorgezeichneten Bahnen), lassen diese Vorstellung als plausibel erscheinen. Daß die lymphocytären Infiltrate nicht durch die örtliche Auswirkung der Bacillen entstehen können, wird durch das vollständige Fehlen der Bacillen in diesen Gebieten sowie durch den unspezifischen histologischen

Aufbau der Gewebsreaktion bewiesen. Wir führen sie daher in Übereinstimmung mit der von *Hübschmann* vertretenen Ansicht *auf unspezifische abnorme Stoffwechselprodukte* zurück, welche sich in den meningealen Herden bilden und durch die Diffusion sowie durch die Strömungen der Gewebsflüssigkeit in den Spalträumen der Pia auf relativ weite Distanzen verschleppt werden.

Daß *spezifische* Stoffe der Tuberkelbacillen beteiligt sind, ist dagegen zu bezweifeln. Wo Stoffe dieser Art auf das Gewebe treffen, kommt es zur Nekrose (Verkäsung) und zur Entwicklung der Epitheloidzellen, nicht aber zur unspezifischen zelligen Infiltration. In Anbetracht der scharfen Abgrenzung der spezifischen gegen die unspezifischen Gewebsreaktionen erscheint es auch ausgeschlossen, die Änderung der histologischen Prozeßstruktur darauf zurückzuführen, daß die Konzentration der spezifischen von den Bacillen abgegebenen Substanzen mit der Entfernung vom Bacillenherd abnimmt und daß schwächere Konzentrationen nicht nur weniger intensiv, sondern auch qualitativ anders auf das Gewebe einwirken.

Man muß indes zugeben, daß diese Auffassung die Frage nicht erledigt, warum sich die Grenze der spezifischen bacillenreichen gegen die unspezifischen bacillenfreien Gewebsreaktionen gerade dort findet, wo sich das Gewebe der Pia eben einzustülpen beginnt, d. h. wo es sich von der Rückenmarksoberfläche gegen das Innere des Stranges vordringend, entfernt — gleichgültig, ob die Einstülpung die Fissura longitudinalis anterior auskleidet oder ein Gefäß begleitet. Nimmt man eine besondere Reaktionsbereitschaft dieser Gewebspartien an, so ist das lediglich eine Umschreibung der Beobachtung, ja vielleicht sogar eine unrichtige Umschreibung. Um einen Tuberkel, der an irgendeiner anderen Stelle des Körpers sitzt, z. B. in der Lunge oder im portobiliären Gewebe der Leber, bildet sich doch ebenfalls ein bacillenfreier oder sehr bacillenarmer Lymphocytenwall, und in diesen Fällen ist es naturgemäß ausgeschlossen, eine besondere Beschaffenheit des Gewebes, in welchem sich die unspezifische perifokale Entzündung etabliert, für diese verantwortlich zu machen.

Die reine Beobachtung klärt uns ferner nur darüber auf, *daß* die perifokalen Entzündungen bzw. ihre Äquivalente in unseren Versuchen bacillenfrei sind, sagt aber nicht, *warum* dies so ist. Die teleologische Betrachtungsweise sieht in der Entstehung dieser Veränderungen zweckmäßige Vorgänge, Abwehrreaktionen des Gefäßbindegewebsapparates, welche die Bestimmung haben, den eigentlichen Herd „abzukapseln" und die Ausbreitung der pathogenen Keime zu verhindern. Diese Vorstellung könnte indes auf einer Vertauschung von Folge und Ursache beruhen. Die Tuberkel der Leber sitzen entweder im Leberparenchym oder im portobiliären Bindegewebe. Der Miliartuberkel des Leber-

parenchyms stellt in einem gewissen Zeitpunkt seiner Entwicklung einen einfachen nekrotischen Herd dar, während gleichalterige miliare Knötchen im portobiliären Bindegewebe von Lymphocytenansammlungen umgeben sind, die sich weit in das benachbarte Bindegewebe ausdehnen können. In den auf Bacillen gefärbten Schnitten findet man diese nur in den zentralen, nekrotischen oder aus Epitheloidzellen und *Langhans*schen Riesenzellen aufgebauten Bezirken, während die lymphocytären Zonen bacillenfrei sind. Aber der miliare Tuberkel des Parenchyms, dem der „Lymphocytenwall" fehlt, ist nicht größer als der im portobiliären Bindegewebe, die Tuberkelbacillen und mit ihnen die Verkäsung breiten sich nicht über den ganzen Acinus aus, sondern was hier entsteht, ist eben wieder ein „Knötchen". Es sind die Tuberkelbacillen bzw. ihre Vermehrungs- und Stoffwechselvorgänge, welche die in der Knötchenform zum Ausdruck gelangende Lokalisationstendenz bedingen, und die perifokale Entzündung tritt als *Folge* der Knötchenbildung dort auf, wo die aus dem Knötchen diffundierenden Stoffe auf eine dieser Reaktionsform fähige Umgebung stoßen.

So liegen die Verhältnisse unseres Erachtens auch bei der experimentellen Meningitis tuberculosa des Kaninchens. Die bacillenfreien lymphocytären Infiltrate sind Folgen des tuberkulösen Prozesses im meningealen Überzug des Rückenmarkstranges. Es besteht keine Berechtigung, den Sachverhalt so zu interpretieren, daß die sich entwickelnde tuberkulöse Infektion der Pia in den perivasculären Räumen, in der Fissur und im Sulcus eine lymphocytäre „Abwehrreaktion" auslöst, welche das weitere Vordringen der Bacillen in die Tiefe verhindert; es könnte auch nicht angegeben werden, aus welchen Gründen die Tuberkelbacillen in das lymphocytäre Infiltrat nicht einzudringen vermögen. Daß sich der eigentliche Prozeß an der Oberfläche erschöpft und den Pialabzweigungen nicht in die Tiefe folgt, dürfte der Hauptsache nach darauf beruhen, daß die in den Liquor injizierten Bacillen an der Oberfläche der Pia haften und daß daher die unmittelbare Auswirkung des Infektes auf diese Gewebspartien konzentriert bleibt.

Durch die hier gezogene Parallele zwischen den bacillenfreien lymphocytären Infiltraten des Rückenmarkes und den „perifokalen Entzündungen" wird die Tatsache selbstverständlich nicht tangiert, daß die Verteilung anatomischer Veränderungen kein adäquates Bild der Ausbreitung der Erreger repräsentieren muß, sondern daß es sich um Fernwirkungen handeln kann. *P. Hübschmann* (l. c. S. 99) will allerdings von Fernwirkungen der tuberkulösen Infektion nur dann sprechen, wenn die entzündlichen Veränderungen örtlich von tuberkulösen Herden ganz unabhängig sind. Das ist bei den hier besprochenen bacillenfreien Infiltraten strenge genommen nicht der Fall. Wir haben jedoch den Ausdruck „Fernwirkung" trotzdem gewählt, weil der räumliche Zusammenhang der bacillenfreien Infiltrate mit den bacillenhaltigen Regionen

im histologischen Schnitt oft nicht festzustellen ist, so daß man den Eindruck von isolierten herdförmigen Läsionen erhält, und weil die Entfernung solcher Herde von dem Orte der spezifischen unmittelbaren Auswirkung des Infektes beträchtlich sein kann. Man kann sich aber fragen, ob sich aus dem Modell der experimentellen Meningitis tuberculosa die Berechtigung ableiten läßt, solche räumliche Dissoziationen von anatomischer Läsion und Lokalisation des Erregers auch für Prozesse anderer Ätiologie, speziell für die Virusinfektionen des Zentralnervensystems anzunehmen. Diese Frage ist zu bejahen. Es wurde ja schon in der Einleitung darauf hingewiesen, daß die Anordnung und der zellige Aufbau der perivasculären Infiltrate bei den verschiedenartigsten toxischen und infektiösen Erkrankungen weitgehende Ähnlichkeiten aufweisen, und daß sie andererseits auch den Infiltraten bei der experimentellen Meningitis tuberculosa in vielen Beziehungen gleichen, womit der Konnex auch hinsichtlich ihrer Genese gegeben erscheint. Es muß auch nicht gerade immer eine meningeale Entzündung sein, welche die auslösenden Reizstoffe für die perivasculäre aspezifische Fernwirkung liefert; Entzündungen im Parenchym der nervösen Zentralorgane oder andere Vorgänge von Zellzerfall und von pathologischem Zelleben können die Produkte ebensogut liefern, welche solche Reaktionen bewirken.

Die histologischen Befunde *am Gehirn und seinen Häuten* wichen nur insoferne etwas von den beschriebenen Veränderungen im Rückenmark ab, als dort eine gewisse (den Sektionsergebnissen entsprechende) Tendenz zur Lokalisation des tuberkulösen Prozesses in Form von einigermaßen abgegrenzten (wenn auch nicht klassischen Knötchen) in Erscheinung trat. Auch im Gehirn bestanden Fernwirkungen des meningealen Infektes unter dem Bild der im Rückenmark beobachteten perivasculären Infiltrate. Sie waren aber weniger zahlreich und schwächer ausgebildet. Das ist begreiflich, da der tuberkulöse Prozeß der weichen Hirnhäute an einzelne Stellen gebunden war, während er sich im Bereiche des ganzen Rückenmarkes diffus in den Meningen ausbreitete. Die vom eigentlichen tuberkulösen Infekt verschonten Anteile der Pia wiesen Zeichen allgemeiner entzündlicher Reizung auf: Erweiterung und pralle Füllung der Gefäße, Auflockerung der Bindegewebsfasern infolge von Ödem und diffuser Rundzellendurchsetzung. Im Hirn fanden wir stellenweise Gliazellvermehrung, Hyperämie und Blutextravasate; die Nervenzellen zeigten nur in der Nähe meningealer Herde degenerative Veränderungen. Das Ependym der Ventrikel war in einzelnen Fällen abgeflacht, aber intakt. Mit einer gewissen Regelmäßigkeit trafen wir subependymäre Rundzellenansammlungen. Die Zotten des Plexus chorioideus erschienen häufig plump und aufgequollen und einmal wurde im Gebiet des 4. Ventrikels ein kleiner tuberkelbacillenhaltiger Herd im Plexus chorioideus festgestellt.

An den vom Gehirn und Rückenmark abgehenden Nerven bemerkten wir (soweit wir sie verfolgen konnten) außer einer verschieden intensiven Infiltration mit Rundzellen nichts Besonderes.

Einige Beachtung verdient das *Verhalten der Gefäße* im Bereiche des entzündlichen meningealen Prozesses. Die Gefäßlumina, vor allem die der mittleren und kleineren Arterien, waren vielfach verengert, und zwar im Sinne *Walthards* [25] bald von *„innen her"* durch Intimawucherung (Endarteriitis), bald von *„außen her"* infolge Durchwachsung der Adventitia und Media, manchmal auch der Intima mit tuberkulösem Granulationsgewebe (Panarteriitis). Der zweite Modus stellt den häufigeren Typus der tuberkulösen Gefäßverengerungen dar.

Zusammenfassung.

1. Es wurde gezeigt, daß mit steriler Rindergalle *homogene Aufschwemmungen* von Tuberkelbacillen hergestellt werden können.

2. Durch Injektion von lebenden bovinen Tuberkelbacillen in die große Liquorzisterne von Kaninchen konnte eine tuberkulöse Entzündung der weichen Häute des Gehirns und des Rückenmarkes erzeugt werden.

3. Die Intensität des Prozesses und die Geschwindigkeit seines Ablaufes war von der Größe der Impfdosis abhängig.

4. *Die Infektion blieb in allen Fällen auf das Zentralnervensystem beschränkt.*

5. Die meningealen Veränderungen waren anatomisch durch das Fehlen von klassischen Tuberkeln und von Riesenzellen, bakteriologisch durch den Reichtum an Tuberkelbacillen ausgezeichnet.

6. Vom tuberkulösen Granulationsgewebe der weichen Häute zweigten Ausläufer ab, die als perivasculäre Infiltrate in die weiße Substanz des Rückenmarkes, weniger häufig und in geringerer Ausbildung in die Hirnrinde zogen. *In denselben konnten trotz sorgfältigster Untersuchung niemals Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Daraus geht hervor, daß der Sitz anatomischer Läsionen keine sicheren Anhaltspunkte für die Verteilung und die Ausbreitung pathogener, speziell infektiöser Agenzien liefert.*

7. Die perivasculären Infiltrate im Zentralnervensystem stellen eine *Fernwirkung* des meningealen tuberkulösen Infektes dar und können zurückgeführt werden:

a) Auf die Einwirkung vorwiegend unspezifischer, abnormer Stoffwechselprodukte, die vom tuberkulösen Entzündungsherd geliefert werden.

b) Auf eine besondere Reaktionsbereitschaft des Gefäßbindegewebes auf diese Stoffwechselprodukte.

8. In Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren konnten im tuberkulös veränderten Gewebe der Meningen 2 Typen von Gefäßverengerung festgestellt werden:

a) Die Gefäßverengerung *„von innen her"* durch Intimawucherung (endarteriitischer Typus).

b) Die Gefäßverengerung von *„außen her"* infolge Durchwachsung der Gefäßwände mit tuberkulösem Granulationsgewebe (panarteriitischer Typus).

Literaturverzeichnis.

[1] *Kon, M.:* Z. Hyg. **118**, 346 (1936). — [2] *Friedenwald, J. S.:* Arch. of Ophthalm. **52**, 105 (1923). — [3] *Marinesco* et *Draganesco:* Revue neur. **1932**, 1. — [4] *Goodpasture* and *Teague:* J. med. Res. **44**, 139 (1923). — [5] *Walthard, B.:* Krkh.forsch. **4**, 471 (1927). — [6] *Pette, H.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **121**, 113, 144; **122**, 209, 221 (1931). — [7] *Szily, A. v.:* Klin. Mbl. Augenheilk. **72** (1924); **78**, 11 (1927). — [8] *Spitzer, B.:* Arb. neur. Inst. Wien **34**, 83 (1932). — [9] *Doerr, R.:* Schweiz. med. Wschr. **1937 I**, 329. — [10] *Mulder, J. D.:* Diss. Amsterdam 1934. — [11] *Doerr, Seidenberg* u. *Magrassi:* Z. Hyg. **118**, 92 (1936). — [12] *Lasowsky, J. M.* u. *M. M. Kogan:* Virchows Arch. **292**, 428 (1934). — [13] *Seifried, O.* u. *H. Spatz:* Z. Neur. **124**, 317 (1930). — [14] *Adelheim, Amsler, Nicolajev* u. *Rentz:* Arch. f. Psychiatr. **102**, 4 (1934). — [15] *Spielmeyer, W.:* Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1928. — [16] *Cohn:* Arch. f. Psychiatr. **98**, 451 (1933). — [17] *Fischer:* Z. Tbk. **68**, 158 (1933). — [18] *Jousset, A.* et *Mme Jousset:* C. r. Soc. Biol. Paris **1933**, 854. — [19] *Doerr* u. *Seidenberg:* Z. Hyg. **118**, 474 (1936). — [20] *Doerr* u. *Kon:* Z. Hyg. **119**, 269 (1937). — [21] *Lange, B.:* Z. Tbk. **57**, 129, 209 (1930); **61**, 44, 97 (1931). — [22] *Doerr* u. *Gold:* Z. Immun.forsch. **74**, 7 (1932). — [23] *Landa, B.:* Diss. Basel 1933. — [24] *Huebschmann, P.:* Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1928. — [25] *Walthard, B.:* Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 226.